試験開始前 72 時間以内に試験に影響する治療薬，クロロキン，SP，又はキニーネの投与を受けた患者はいずれも除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）を用いた。キニーネ + SP 群ではキニーネ 300 mg を含有する錠剤（キニーネ錠），及びスルファドキシン 500 mg とピリメタミン 25 mg を含有する配合剤（SP 錠）を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を初回及び初回投与後 8，24，40，48，及び 64 時間に計 6 回投与した。Arm/Lmf 群の 1 回あたりの投与錠数は，15 kg 未満で 1 錠，15～25 kg で 2 錠，25～35 kg で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。

キニーネ + SP 群の被験者には，体重で調整した用量のキニーネ錠を初回及び初回投与後 8，16，24，32，40，48，56，及び 64 時間に計 9 回投与した。キニーネ錠の 1 回あたりの投与錠数は，15 kg 以下で 1 錠，15 kg 超 25 kg 以下で 2 錠，25 kg 超 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。また，初回投与後 64 時間にキニーネ錠と同時に，体重で調整した用量（スルファドキシンが 25 mg/kg となる用量）の SP 錠を投与した。1 回あたりの投与錠数は 1/4 錠単位で調整した。

Arm/Lmf 群及びキニーネ + SP 群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

- Adequate response（WHO の Early therapeutic failure の定義に該当せず，投与 14 日後までに無性原虫が消失した，又は腋下体温が 37.5°C 以下となった場合）に該当する被験者数と Treatment failure（投与 28 日後までに無性原虫が認められた被験者）の被験者数
- 体温

安全性

- 有害事象

統計手法

（1）解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）集団は，ランダム化されたすべての被験者とした。

（2）主な解析手法

Adequate response と Treatment failure の被験者数は ITT 集団を対象とし，投与群別に算出した。

試験成績

被験者の内訳

206 名が組み入れられ，Arm/Lmf 群に 103 名，キニーネ＋SP 群に 103 名がランダムに割り付けられた。すべての被験者に，治験薬が投与された。Arm/Lmf 群の 3 名及びキニーネ＋SP 群の 1 名は，試験期間を完了しなかった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-1に示す。

Table 4-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（BD01 試験）

		Arm/Lmf 群 N = 103	キニーネ＋SP 群 N = 103
年齢 (歳)	平均値 (標準誤差)	27.3 (0.9)	23.5 (0.8)
	中央値	25	20
	範囲	14～50	14～58
体重 (kg)	平均値 (標準誤差)	49.7 (0.6)	48.4 (0.7)
	中央値	50	48
	範囲	35～72	30～91
ヘモグロビン (g/dL)	平均値 (標準誤差)	9.6 (0.08)	9.6 (0.10)
	中央値	9.5	9.8
	範囲	7～12	6.5～12
体温 (F)	平均値 (標準誤差)	99.5 (0.2)	99.5 (0.2)
	中央値	98.2	98.5
	範囲	96～104	96.6～104
原虫数 (/μL)	平均値 (標準誤差)	35447 (4788)	27569 (4704)
	中央値	18720	11040
	範囲	600～331200	520～364800
白血球数 (/μL)	平均値 (標準誤差)	7371 (242)	7344 (232)
	中央値	6800	6700
	範囲	4200～14000	3400～17000

Source：7.1 Table 1

試験実施施設の都合により，被験者は男性のみであった。

有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-2に示す。

Arm/Lmf 群 103 名，キニーネ＋SP 群 103 名のうち，Adequate response を示した被験者は，Arm/Lmf 群で 93 名，キニーネ＋SP 群で 90 名であった。Treatment failure の被験者は，Arm/Lmf 群 4 名，キニーネ＋SP 群 12 名であった（CSR-7.2 Table 2）。

Table 4-2　　有効性評価項目の結果の要約（BD01 試験）

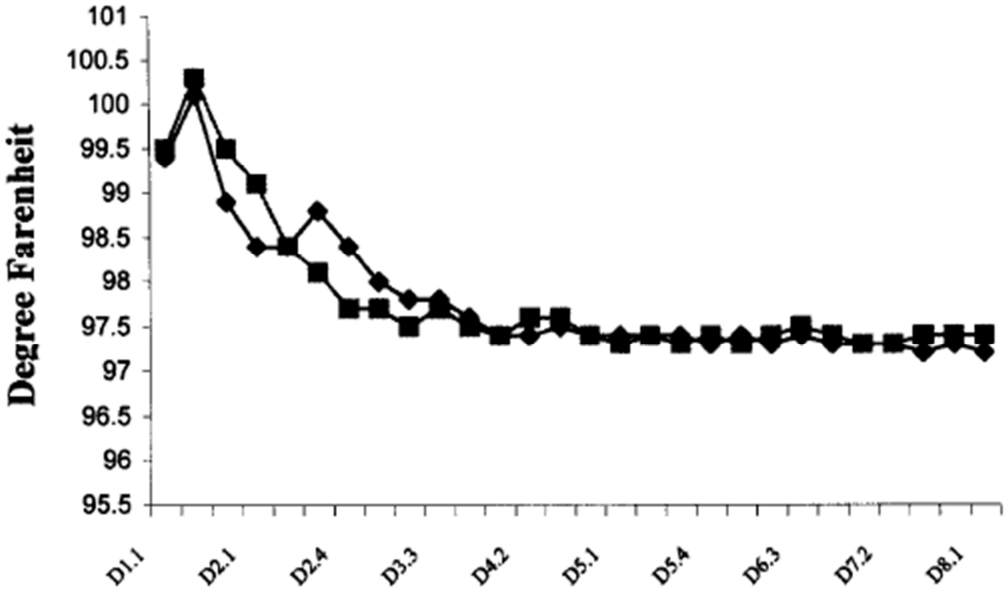
	Arm/Lmf 群 N = 103	キニーネ＋SP 群 N = 103
試験中止（追跡不能）	3	1
Adequate rsponse	93	90
Treatment failure（熱帯熱マラリア原虫陽性）	4	12
投与 7 日後	0	1
投与 14 日後	0	1
投与 21 日後	1	5
投与 28 日後	3	5
三日熱マラリア原虫陽性	3	0

Source：7.2 Table 2

体温

体温の推移をFigure 4-1に示す。

Figure 4-1　　体温の推移（BD01 試験）



Source：Fig 2

体温（単位：F）は，6 時間ごとに測定した。

■：Arm/Lmf 群，◆：キニーネ＋SP 群

安全性の結果

有害事象

治験薬投与後から投与 7 日後までに発現した有害事象のうち，Arm/Lmf 群で多くみられた事象は，浮動性めまい（Arm/Lmf 群 74 名，SP 群 81 名，以下同順），脱力（72 名，69 名），頭痛（48 名，59 名）であった（CSR-7.4 Table 4）。

Arm/Lmf 群及びキニーネ + SP 群で，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4.3.5 A006 試験（参考資料）

5.3.5.4-5-A006 試験

試験の標題

Single dose, open, two period, randomized, crossover study to evaluate and compare pharmacokinetics of the two oral formulations F2 and F81 of CGP 56697 (benflumetol/artemether) in healthy male volunteers

治験依頼者

チバガイギー社（現ノバルティス社）

治験責任医師

M. Bindschedler, et al

治験実施医療機関

Human Pharmacology，計 1 医療機関（スイス）

試験期間

1994 年 11 月 28 日（最初の被験者の初回投与日）～
1995 年 1 月 30 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

- Arm/Lmf の F.81 製剤及び F.2 製剤を単回投与したときの薬物動態を評価する。
- 2 製剤のバイオアベイラビリティを比較する。

試験方法

本治験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，単施設，2 期クロスオーバー試験である。4 週間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目標被験者数

目標被験者数：12 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 20～60 歳の者
- 健康男性被験者
- 体重が理想体重の±15%以内の者

- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴，診察，バイタルサイン及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 4-1に示す。

Table 4-1　治験薬及びロット（バッチ）番号（A006 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
F.81	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与	16/912/81
F.2	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与	16/889/2

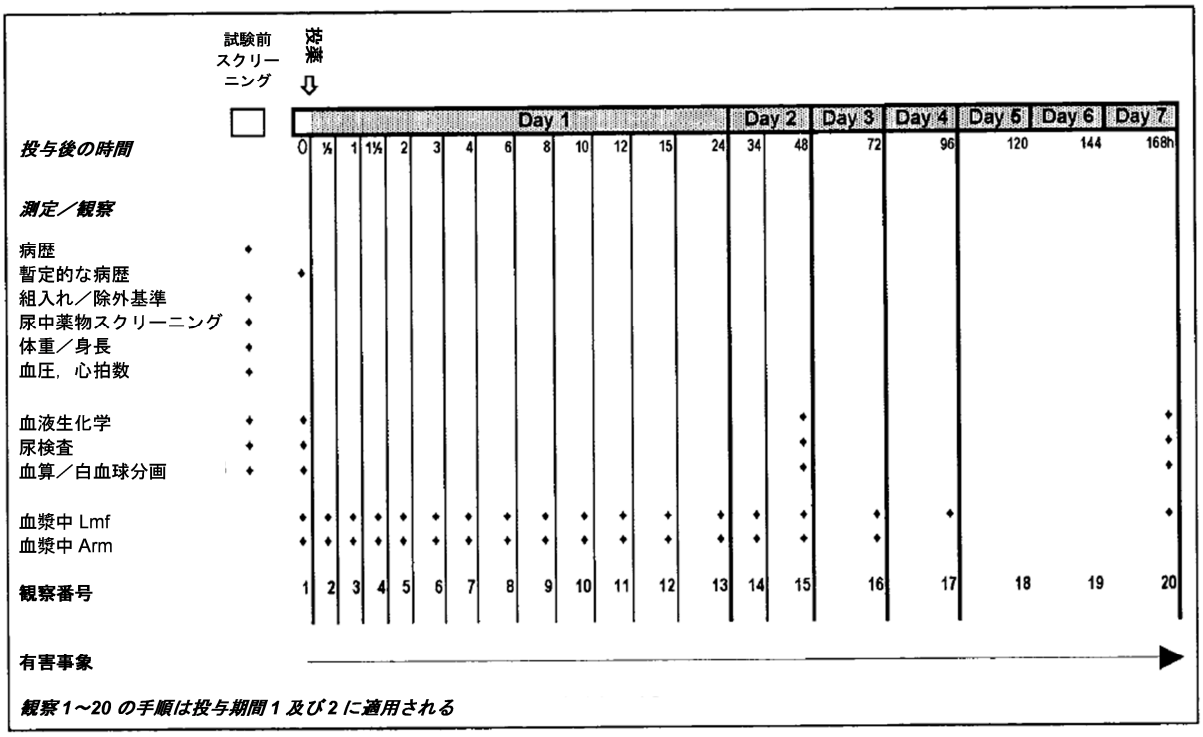
用量及び投与方法

F.81 製剤× 4 錠，又は F.2 製剤 × 4 錠を単回経口投与した。一晩絶食後に 200 mL の水とともに経口投与した。

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをFigure 4-1に示す。

Figure 4-1　　検査・観察スケジュール（A006 試験）



Source：A006 試験-Exhibit 3.4.-1

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に，Arm，DHA，及び Lmf の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
- AUC0-168h，AUC0-15h，Tmax，Cmax

PD

- 該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象（adverse experiences）を記述的に報告した。
- 臨床検査項目：治験期間中のいずれかの測定時点で正常範囲を逸脱した臨床検査値については，被験者別に提示し，記述的に報告した。

（4）PK

- Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。
- 対数変換したデータについて一般線型モデル（ANOVA）を用いて 2 製剤の各成分における AUC 及び Cmax を比較した。要因として，投与順，被験者，期間，及び投与群を設定した。F81 製剤を標準製剤とし，投与群の差の推定値及びその標準誤差を用いて，2 製剤の比の事後確率分布及び 90%信頼区間を解析した。

被験者の内訳

健康被験者計 12 名が試験に組入れられ，すべての被験者が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 32 歳，平均体重は 73.6 kg，平均身長は 179.5 cm であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

Arm/Lmf を単回投与したときの忍容性は良好であった。治験中に被験者 12 名中 5 名に 12 件の有害事象が発現したが，いずれも治験薬との「因果関係なし」と判断された。有害事象は「頭痛（4 名）」，「片頭痛（1 名）」，及び「光のちらつき」（1 名）であった。治験薬と関連のある臨床検査値の逸脱はなかった。

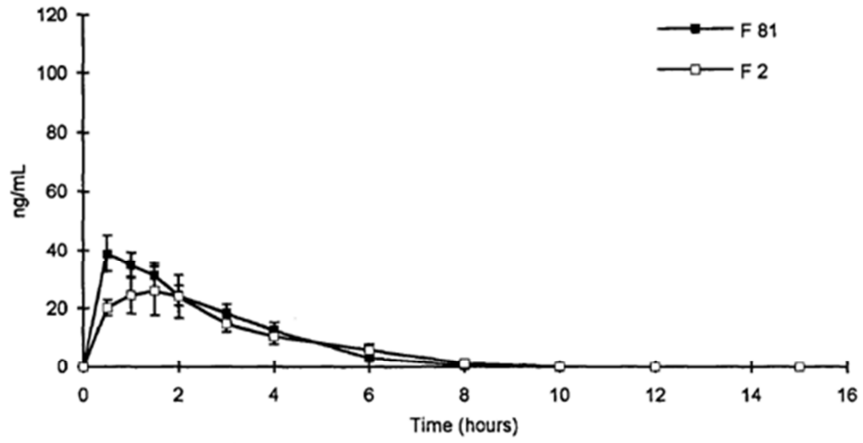
PK/PD の結果

F.81 製剤（標準製剤）及び F.2 製剤の血漿中濃度-時間推移をFigure 4-2に，PK パラメータをTable 4-2に，その統計解析結果をTable 4-3に示す。

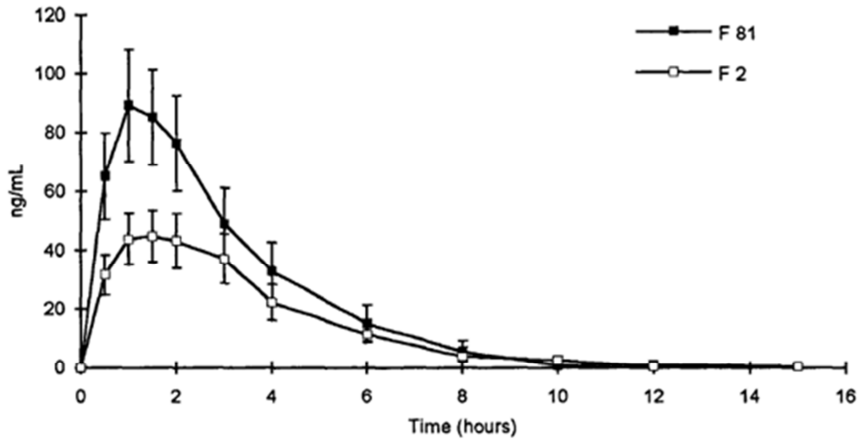
F.81 製剤及び F.2 製剤は生物学的同等性の基準（0.85-1.25）を満たさなかった。

Figure 4-2　　F.81 製剤及び F.2 製剤の血漿中濃度-時間推移

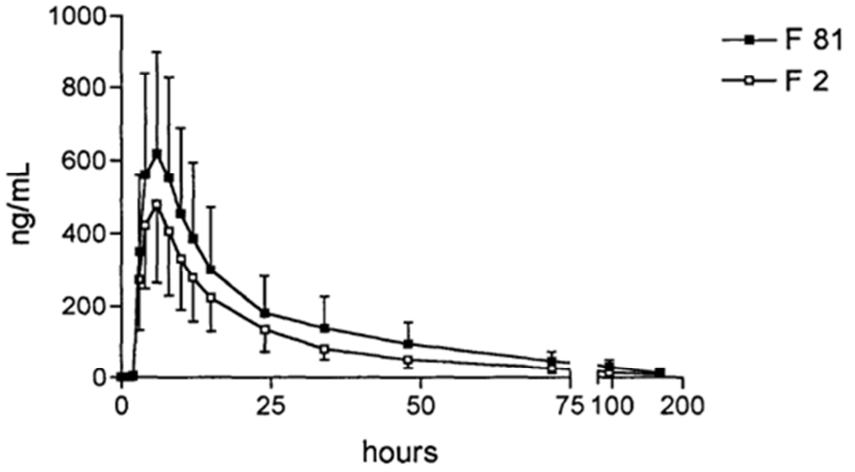
Arm



DHA



Lmf



Source: A006 試験-Exhibit 6.2.-1 ~ 6.2.-3, 平均値 ±標準誤差, ■: F81（中国製剤）, □ : F2（チバ製剤）

Table 4-2 F.81 製剤又は F.2 製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ（A006 試験）

		F.81 製剤	F.2 製剤	F.2/F.81
Arm	Cmax (ng/mL)	46.52 ± 15.86	34.23 ± 26.57	0.74
	AUC0-15h (ng·h/mL)	115.16 ± 49.60	98.13 ± 78.09	0.85
	Tmax (h)*	0.75 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-2)	
DHA	Cmax (ng/mL)	103.22 ± 64.46	54.99 ± 31.59	0.53
	AUC0-15h (ng·h/mL)	322.22 ± 270.93	200.26 ± 144.07	0.62
	Tmax (h)*	1 (0.5-3)	1 (0.5-3)	
Lmf	Cmax (ng/mL)	626.31 ± 967.81	496.68 ± 735.82	0.79
	AUC0-168h (ng·h/mL)	15414.54 ± 30534.07	10283.88 ± 15937.07	0.67
	Tmax (h)*	4 (4-6)	4 (4-8)	

Source: A006 試験- Exhibit 6.2.-4 ~ 6.2.-6, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値（最小値- 最大値）

Table 4-3 F.81 製剤又は F.2 製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータの比較（A006 試験）

		比	比の 90% 信頼区間	被験者内変動
Arm	Cmax (ng/mL)	0.61	0.41, 0.89	52%
	AUC0-15h (ng·h/mL)	0.70	0.48, 1.02	52%
DHA	Cmax (ng/mL)	0.54	0.42, 0.69	34%
	AUC0-15h (ng·h/mL)	0.65	0.44, 0.97	54%
Lmf	Cmax (ng/mL)	0.93	0.51, 1.72	82%
	AUC0-168h (ng·h/mL)	0.84	0.45, 1.58	85%

Source: A006 試験- Exhibit 6.2.-7 ~ 6.2.-9

4.3.6 B2102 試験（参考資料）

5.3.5.4-6-B2102 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study to evaluate the relative bioavailability of COA566 powder-in-bottle (PIB) for oral suspension compared to the COA566 tablet formulation in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

W. Weber, et al

治験実施医療機関

MDS Pharma Services，計 1 医療機関（ドイツ）

試験期間

2004 年 5 月 27 日（最初の被験者の投与日）～
2004 年 10 月 9 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- Arm/Lmf 粉末（ボトル入り，PIB）又は Arm/Lmf 錠剤を単回投与したときの Arm，DHA，Lmf，及び desbutyl -Lmf の薬物動態を評価する
- Arm/Lmf 粉末（ボトル入り）又は Arm/Lmf 錠剤を単回投与したときの Arm，DHA，Lmf，及び desbutyl -Lmf の相対的バイオアベイラビリティを評価する

副次目的

- Arm/Lmf 粉末（ボトル入り）又は Arm/Lmf 錠剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する

試験方法

本治験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，単回投与試験である。本治験は，スクリーニング期間，各期のベースライン及び投与期，治験終了時で構成される。投与期の休薬期間は 7 週間とした。

目標被験者数

目標被験者数：53 名

目標完了例数：48 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢 18～50 歳の者
- 健康な男女（妊娠可能な女性被験者の場合，局所二重バリア避妊法の使用に同意した者）
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 非喫煙者（尿中ニコチン濃度≤500 ng/mL）。
- 文書で同意を取得した者

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

治験薬をTable 4-1に示す。

Table 4-1　　治験薬（B2102 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路
Arm/Lmf PIB	粉末	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 ボトル（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与
Arm/Lmf 市販製剤	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与

用量及び投与方法

各期 Day 1 の朝（07:30～09:30）に FDA 標準高脂肪食を摂取し，その直後（5 分以内）に投与順序 1 及び 2 に従い（Table 4-2），Arm/Lmf 市販製剤× 4 錠，又は Arm/Lmf PIB× 4 ボトルを単回経口投与した。

Table 4-2　　投与順序（B2102 試験）

投与順序	第 1 期	ウォッシュアウト	第 2 期
1 (n = 24)	Arm/Lmf 粉末単回投与	7 週間	Arm/Lmf 錠剤単回投与
2 (n = 24)	Arm/Lmf 錠剤単回投与	7 週間	Arm/Lmf 粉末単回投与

Source：B2102 試験-Table 3-1

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-3に示す。

Table 4-3 検査・観察スケジュール（B2102 試験）

	スクリーニング	ベースライン	治療期間																						治験終了時
[1] *来院番号，1 期*	*Visit 1*	*Visit 2*	*Visit 3*														*Visit 4*	*Visit 5*							*Visit 777*
2 期		*Visit 6*	*Visit 7*														*Visit 8*	*Visit 9*	*V10*	*V11*	*V12*	*V13*	*V14*	*V15*	
Day	D-21 to -2	Day -1	Day 1														Day 2	Day 3	D4	D5	D6	D7	D9	D11	
時点（時間）			投与前	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	36	48	72	96	120	168	216	264	
組入れ／除外基準	X	X[2]																							
重要な既往歴／現病歴	X	X[2]																							
人口統計学的評価	X																								
診察	X	X																							X
肝炎及び HIV スクリーニング	X																								
アルコール検査，薬物スクリーニング，尿中ニコチン	X	X																							
妊娠検査（血清）	X	X																							X
投与記録			X																						
食事記録										X															
試験完了情報																									X
コメント	必要に応じて																								
バイタルサイン及び身体計測																									
身長	X																								
体重	X	X																							X
体温	X	X																							X
血圧／脈拍	X[3]	X[3]	X														X	X							X[3]
心電図評価	X	X	X					X					X	X	X		X	X	X						X
血液学，血液生化学，尿検査	X	X															X		X						X
血液生化学（AST，ALT，ALP，GGT，及びビリルビンを含む肝機能検査）																			X	X	X				
有害事象																									
併用薬／治療		必要に応じて																							
PK 採血	必要に応じて																								
Arm 及び DHA			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X						
Lmf 及び desbutyl-Lmf			X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[1] 社内のプログラム上の目的による Visit 体系
[2] 組入れ／除外基準，重要な既往歴／現病歴の評価
[3] 座位及び立位 3 分後の測定

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に，Arm，DHA，及び Lmf，desbutyl-Lmf の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast，AUCinf，Tmax，Cmax，T1/2

PD

- 該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：すべての報告された事象を被験者別に示した。投与期別，投与群別，治験薬との関連別に，発現被験者数及び発現率を算出した。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また，記述統計量を被験者別に示した。
- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また，記述統計量を被験者別に示した。

（4）PK

- Arm，DHA，及び Lmf，desbutyl-Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。
- Arm，DHA，及び Lmf，desbutyl-Lmf の対数変換した AUClast，AUCinf 及び Cmax について，線形混合モデルを用いて解析した。投与順序，投与期，及び投与薬剤（PIB 及び市販製剤）を固定効果とし，投与順序ごとに割り付けた被験者を変量効果として考慮した。
- PIB と市販製剤の比の点推定値及び 90%信頼区間は，線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。

試験成績

被験者の内訳

53 名の被験者が試験に組入れられ，そのうちの 47 名の被験者が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 33.4 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 175.7 cm，70.7 kg であった（Table 4-4）。性別は女性が 47.2%（25/53），男性が 52.8%（28/53）であった。人種は 96.2%（51/53）が白人であった。

Table 4-4　主な人口統計学的特性及びその他の特性（B2102 試験）

		合計 N=53
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	33.4 (7.38)
	範囲	19 – 51
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	175.7 (9.94)
	範囲	159 – 195
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	70.70 (9.811)
	範囲	51.1 – 94.5
性別 n (%)	女性	25 (47.2%)
	男性	28 (52.8%)
人種	白人	51 (96.2%)
	黒人	2 (3.8%)

Source：B2102 試験-Table 7-1

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

投与群別の有害事象発現被験者数，及び発現率をTable 4-5に示す。

治験中，53 名中 20 名に，60 件の有害事象が発現した。1 件が重度，7 件が中等度，52 件が軽度の有害事象であった。重度の有害事象は「発熱」であったが，治験薬との関連は否定された。

Table 4-5　　グループ別の有害事象発現被験者数，及び発現率（B2102 試験，SAF）

器官分類別の有害事象	**PIB** N=53 n (%)	**市販製剤** N=53 n (%)
全器官	11 (20.8)	13 (24.5)
心臓障害	1 (1.9)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (3.8)	5 (9.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.5)	3 (5.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.5)	5 (9.4)
神経系障害	4 (7.5)	4 (7.5)
腎および尿路障害	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9)	2 (3.8)

Source：B2102 試験- Table 7-2

N = 投与群の被験者数, n = 当該カテゴリー内で 1 件以上の有害事象がある被験者数

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，1 名として集計する
同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は，SOC の合計欄では 1 名と集計する
発現した有害事象が次の投与期まで継続した場合は，発現した投与期のみで集計する

（2）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（3）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

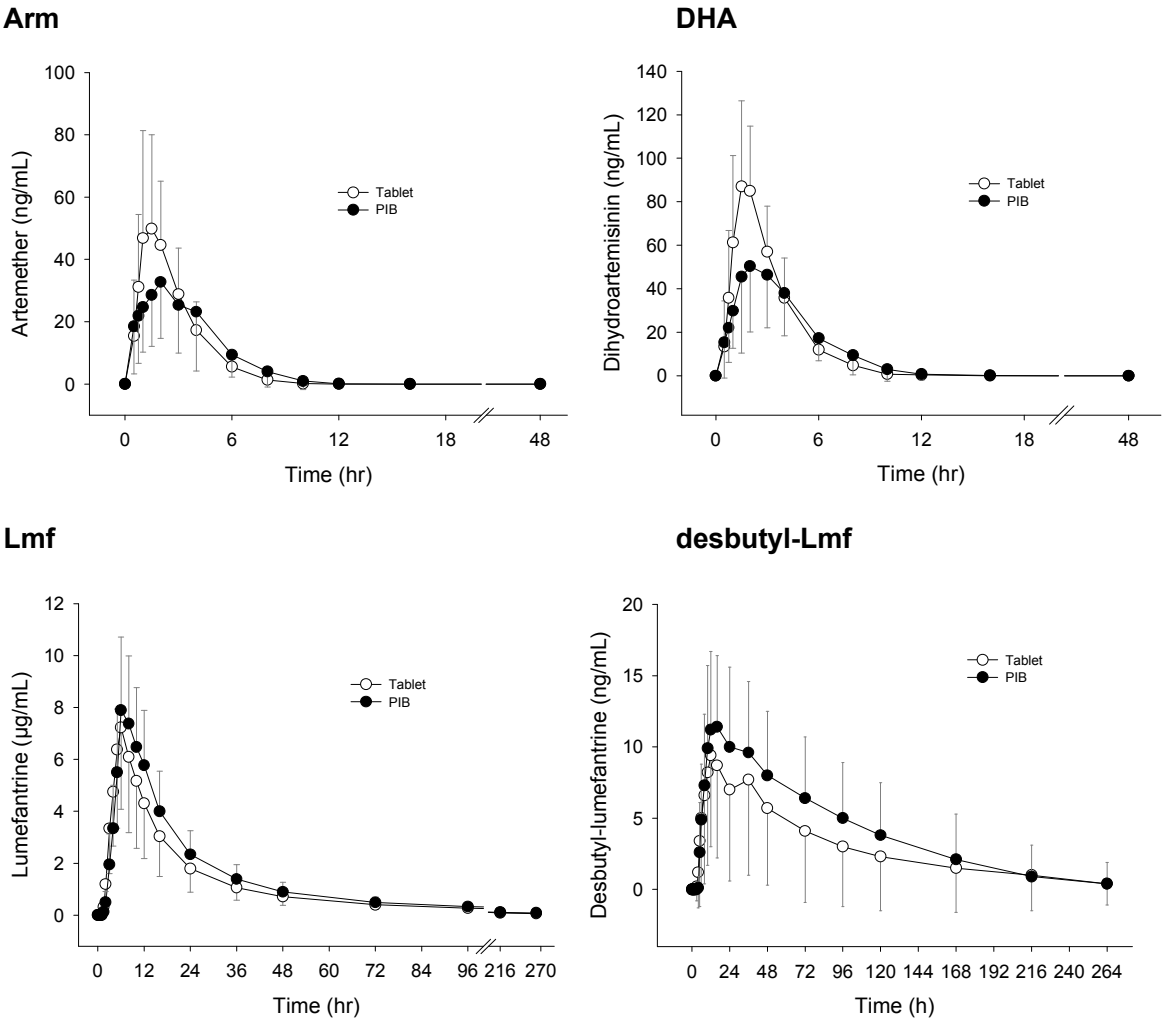
（4）臨床検査，バイタルサイン及び心電図

試験中に臨床検査，バイタルサイン，又は心電図に臨床的に重要な変化はなかった。

PK/PD の結果

PIB 又は市販製剤を単回投与したときの各成分（Arm, DHA, Lmf, desbutyl-Lmf）の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1 , PK パラメータをTable 4-6に示す。

Figure 4-1　　PIB 及び市販製剤の血漿中濃度-時間推移



Source: B2102 試験-Figure 7-1, 7-2

平均値 +/ - 標準偏差, ○ 市販製剤 ● PIB

Table 4-6 PIB 又は市販製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf，desbutyl-Lmf の PK パラメータ（B2102 試験）

	Arm		DHA	
	市販製剤	PIB	市販製剤	PIB
Cmax (ng/mL)	60.0 ± 32.5 (54%, 50)	39.9 ± 20.9 (52%, 50)	104 ± 35.3 (34%, 50)	61.1 ± 34.3 (56%, 50)
Tmax (h)*	1.50 [0.50-4.01]	2.00 [0.50-6.00]	1.76 [1.00-4.01]	2.00 [0.50-4.02]
AUClast (ng·h/mL)	146 ± 72.2 (49%, 50)	142 ± 81.0 (57%, 50)	284 ± 83.8 (30%, 50)	242 ± 117 (48%, 50)
AUCinf (ng·h/mL)	169 ± 70.7 (42%, 43)	202 ± 56.6 (28%, 22)	298 ± 81.3 (27%, 44)	278 ± 119 (43%, 29)
T1/2 (h)	1.56 ± 0.70 (45%, 48)	1.87 ± 1.15 (61%, 25)	1.64 ± 0.58 (35%, 44)	2.08 ± 0.95 (46%, 33)
	Lmf		desbutyl-Lmf	
	市販製剤	PIB	市販製剤	PIB
Cmax (µg/mL)	7.38 ± 3.19 (43%, 50)	8.37 ± 2.71 (32%, 50)	0.011 ± 0.007 (62%, 50)	0.013 ± 0.006 (44%, 50)
Tmax (h)*	6.01 [3.01-10.0]	6.01 [5.01-12.03]	12.02 [8.00-48.1]	16.0 [6.01-72.0]
AUClast (µg·h/mL)	158 ± 70.1 (44%, 50)	191 ± 67.0 (35%, 50)	0.707 ± 0.892 (126%, 50)	0.981 ± 0.736 (75%, 50)
AUCinf (µg·h/mL)	171 ± 76.1 (45%, 49)	208 ± 72.8 (35%, 47)	4.13 (na, 1)	na (na, 0)
T1/2 (h)	101 ± 35.6 (35%, 49)	105 ± 32.5 (31%, 47)	113 ± 74.8 (66%, 18)	116 ± 51.7 (45%, 23)

Source: B2102 試験-Table 7-3, 平均値 ± 標準偏差（CV，N）， *: 中央値（最小値-最大値）, na = 該当なし

4.3.7 A2102 試験（参考資料）

5.3.5.4-7-A2102 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single dose, two-period, within formulation crossover study of Coartem to evaluate the bioequivalence between a novel single 4-in-1 tablet and a dose of four individual tablets and between a novel single 3-in-1 tablet and a dose of three individual tablets in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

H. Dave, et al

治験実施医療機関

Veeda Clinical Research，計 1 医療機関（インド）

試験期間

2012 年 1 月 3 日（最初の被験者の登録日）~
2012 年 4 月 11 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者に摂食条件下で，4-in-1 錠剤（1 錠中に Arm 80 mg 及び Lmf 480 mg を含有）1 錠を投与したときと市販製剤（1 錠中に Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg を含有）4 錠を投与したときの Arm 及び Lmf に関する生物学的同等性を検討する。
- 健康被験者に摂食条件下で， 3-in-1 錠剤（1 錠中に Arm 60 mg 及び Lmf 360 mg を含有）1 錠を投与したときと市販製剤（1 錠中に Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg を含有）3 錠を投与したときの Arm 及び Lmf に関する生物学的同等性を検討する。

副次目的

- 検討するすべての Arm/Lmf 配合錠について，単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 摂食条件下で各製剤を単回投与したときの Arm，DHA，及び Lmf の薬物動態を検討する

- 各製剤間で DHA の曝露量を比較する。

試験方法

本治験は，健康被験者を対象とした摂食条件下の，非盲検，ランダム化， 2 期クロスオーバー，単回投与試験であった。本治験は，スクリーニング期，各期のベースライン及び投与期，治験終了時で構成される。投与期の休薬期間は 5 週以上とした。

目標被験者数

目標完了被験者数：各投与群 60 名，計 120 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18～55 歳の者
- 体重 50 kg 以上，体格指数（BMI）18～30 kg/m^2 の健康被験者
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

治験薬，用量及び投与方法

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 4-1に示す。

Table 4-1 治験薬（A2102 試験）

治験薬	剤型	含量	製剤管理番号（Batch）	投与経路
4-in-1 錠	錠剤	Arm/Lmf 80/480 mg	6003245.002 (F0004)	経口投与
3-in-1 錠	錠剤	Arm/Lmf 60/360 mg	6003244.002 (F0005)	経口投与
Arm/Lmf 市販製剤（標準製剤）	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg	4518767.001 (F2230)	経口投与

用量及び投与方法

以下の投与順序に従い，摂食条件下で単回経口投与した。投与順序をTable 4-2に示す。

- 投与 A： 4-in-1 錠 × 1 錠
- 投与 B（標準製剤）：市販製剤 × 4 錠
- 投与 C： 3-in-1 錠 × 1 錠
- 投与 D（標準製剤）：市販製剤 × 3 錠

Table 4-2 投与順序

投与順序	第 1 期	休薬期	第 2 期
1[a] (n=30)	A	5 週間	B
2[a] (n=30)	B	5 週間	A
1[b] (n=30)	C	5 週間	D
2[b] (n=30)	D	5 週間	C

[a] 投与 A 及び投与 B の比較

[b] 投与 C 及び投与 D の比較

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-3に示す。

Table 4-3 検査・観察スケジュール（A2102 試験）

Study phase	Screening	Baseline	Treatment Periods 1 & 2																						Study Completion
[1] *Visit Numbers, Period 1*	*Visit 1*	*Visit 2*	*<------ Visit 3 ----->*															*V4*		*V5*	*V6*	*V7*	*V8*	*V9*	*V10*	*Visit 777*
Period 2		*Visit 11*	*<------ Visit 12 ----->*															*V13*		*V14*	*V15*	*V16*	*V17*	*V18*		
Day	D -21 to -2	Day-1	Day 1															D2		D3	D4	D6	D8	D10	D12	
Time in hours			Predose	0	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	36	48	72	120	168	216	264	
Inclusion /Exclusion criteria	X	X[2]																							
Relevant medical History / Current medical conditions	X	X[2]																							
Demography	X																								
Physical examination	X	X																							X
Hepatitis and HIV screen	X																								
Alcohol test, Drug screen	X	X																							
Chest x-ray (PA view)[4]	X																								
Pregnancy test	X	X																							X
Meal record[3]							X																		
Drug administration record				X																					
Study completion information																									X
Comments	As required																								
Vital signs and body measurements																									
Body height	X																								
Body w eight	X	X																							X
Body temperature	X	X																							X
Blood pressure / Pulse rate	X[5]	X[5]	X				X		X		X			X				X		X						X[5]
ECG evaluation	X	X	X						X																	X
Hematology, Blood chemistry, Urinalysis	X	X																		X					X	X
Adverse Events		As required																								X
Serious Adverse Events	As required																									X
Concomitant meds/Therapies		As required																								X
PK blood collection																										
Artemether & dihydroartemisinin			X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X								
Lumefantrine			X				X		X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X[6]

[1] Visit structure given for internal programming purpose only

[2] Review of Inclusion and exclusion criteria is required at initial baseline evaluation.

[3] Meals must be recorded on Day -1 (dinner), Day 1 (breakfast, lunch, evening snack, dinner).

[4] Chest x-ray taken w ithin 3 months is acceptable.

[5] Sitting and after 3 min standing blood pressure and pulse measurements required.

[6] 264 hour post-dose PK sample for period 2 .

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に，Arm，DHA，及び Lmf の血漿中濃度を測定し，以下の PK パラメータを算出した。
  - AUClast，AUCinf，Tmax，Cmax，T1/2

PD

- 該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回投与され，治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与別，治験薬との関連別，及び重症度別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また，記述統計量を投与別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また，記述統計量を被験者別に示した。
- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。定量的な心電図変数について記述統計量を評価時点別及び投与別に示した。

（4）PK

- Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。
- Arm 及び Lmf の対数変換した AUClast，AUCinf 及び Cmax について，線形混合モデルを用いて解析した。投与順序，投与期，及び投与薬剤を固定効果とし，投与順序ごとに割り付けた被験者を変量効果として考慮した。
  - 4-in-1 錠と標準製剤 4 錠の比の点推定値及び 90%信頼区間は，線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。生物学的同等性の評価には，点推定値及び幾何平均の比の 90%信頼区間を用いた。90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）に含まれるとき，生物学的に同等と判定した。
  - 3-in-1 錠と標準製剤 3 錠の比の点推定値及び 90%信頼区間は，線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。生物学的同等性の評価には，点推定値及び幾何平均の比の 90%信頼区間を用いた。90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）に含まれるとき，生物学的に同等と判定した。
  - DHA の AUClast，AUCinf 及び Cmax も線形混合モデルを用いて解析し，製剤間の曝露量を比較した。

試験成績

被験者の内訳

健康被験者 120 名が試験に組入れられ，そのうち 115 名が試験を完了した。試験を中止した 5 名の内訳は，有害事象 2 名，同意撤回 2 名，治験管理上の問題 1 名であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

主な人口統計学的特性及びその他の特性をTable 4-4に示す。

Table 4-4　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2102 試験）

		4-in-1 錠又は標準製剤 4 錠 投与順序			3-in-1 錠又は標準製剤 3 錠 投与順序		
		1[a] N=30	2[a] N=30	Total N=60	1[b] N=30	2[b] N=30	Total N=60
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	39.9 (9.37)	39.8 (8.75)	39.9 (8.99)	41.2 (9.86)	40.5 (9.27)	40.8 (9.50)
	中央値	42.0	39.0	39.5	46.5	45.5	46.0
	範囲	19-53	23-53	19-53	20-53	24-53	20-53
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	165.0 (6.45)	165.8 (4.78)	165.4 (5.64)	164.8 (6.17)	164.5 (6.16)	164.6 (6.11)
	中央値	164.5	165.5	165.0	163.0	164.0	163.5
	範囲	152-184	153-178	152-184	151-177	154-176	151-177
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	65.78 (10.64)	63.34 (8.97)	64.56 (9.83)	63.24 (10.44)	61.67 (9.68)	62.46 (10.02)
	中央値	65.05	61.50	62.80	58.50	58.95	58.50
	範囲	50.4-94.8	50.2-81.4	50.2-94.8	50.2-84.4	50.4-83.1	50.2-84.4
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	24.12 (3.14)	23.06 (3.19)	23.59 (3.18)	23.25 (3.26)	22.73 (2.85)	22.99 (3.05)
	中央値	23.24	22.05	22.73	22.06	22.17	22.06
	範囲	18.74-29.41	18.22-28.95	18.22-29.41	18.68-29.73	18.68-29.73	18.68-29.73
性別 n (%)	男性	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)
人種	アジア人	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)
民族	インド	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

投与順序 1[a]：投与 A//投与 B；投与順序 2[a]：投与 B//投与 A；

投与順序 1[b]：投与 C//投与 D；投与順序 2[b]：投与 D//投与 C

Source: A2102 試験-Table 11-2

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

治験中に被験者 120 名中 9 名に，計 10 件の有害事象が発現した（Table 4-5）。

Table 4-5　　グループ別の有害事象発現被験者数，発現率（A2102 試験，SAF）

		4-in-1 錠又は標準製剤 4 錠			3-in-1 錠又は標準製剤 3 錠		
		投与 A N=58	投与 B N=60	Total N=60	投与 C N=57	投与 D N=60	Total N=60
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象		1 (1.7)	3 (5.0)	4 (6.7)	1 (1.8)	4 (6.7)	5 (8.3)
基本語	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	擦過傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.7)
	発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)
	橈骨骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)
	嘔吐	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)
	手首関節骨折	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: A2102 試験-Table 12-2

（2）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（3）投与中止に至った有害事象

本試験では，「橈骨骨折」及び「手首関節骨折」によりそれぞれ各 1 名が投与中止に至った。治験薬との関連は否定された。

（4）臨床検査，バイタルサイン及び心電図

試験中に臨床検査，バイタルサイン，又は心電図に臨床的に重要な変化はなかった。

PK/PD の結果

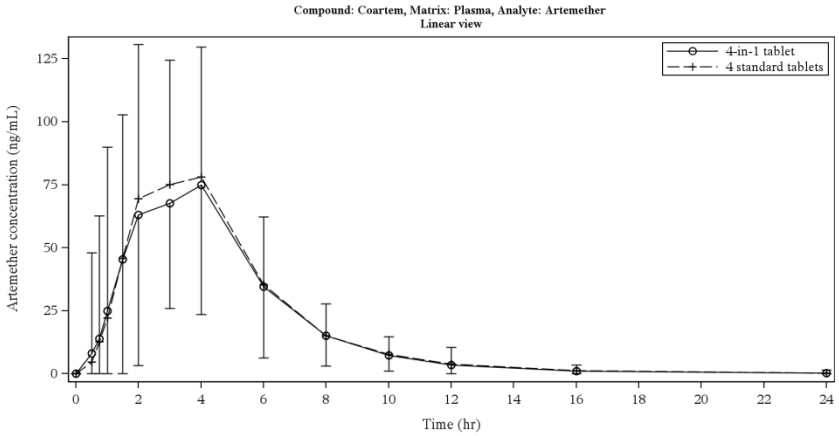
Arm/Lmf の 4-in-1 錠，3-in-1 錠，又は標準製剤を単回投与したときの各成分（Arm, DHA, Lmf）の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1に，PK パラメータをTable 4-6に，その統計解析結果をTable 4-7に示す。

4-in-1 錠 を投与したとき，各成分（Arm, DHA, Lmf）の Cmax 及び AUClast，AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも標準製剤 4 錠と比較して生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であった。

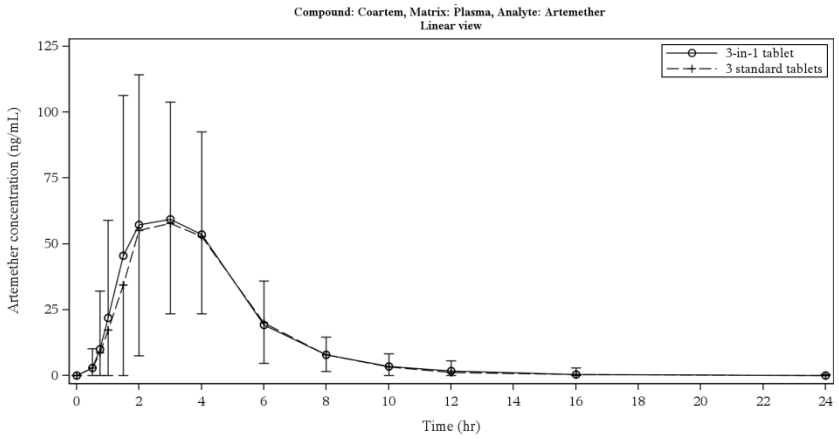
3-in-1 錠 を投与したとき，各成分（Arm, DHA, Lmf）の Cmax 及び AUClast，AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも標準製剤 3 錠と比較して生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であった。

Figure 4-1　　4 in 1 錠及び 3 in 1 錠と標準製剤の血漿中濃度-時間推移

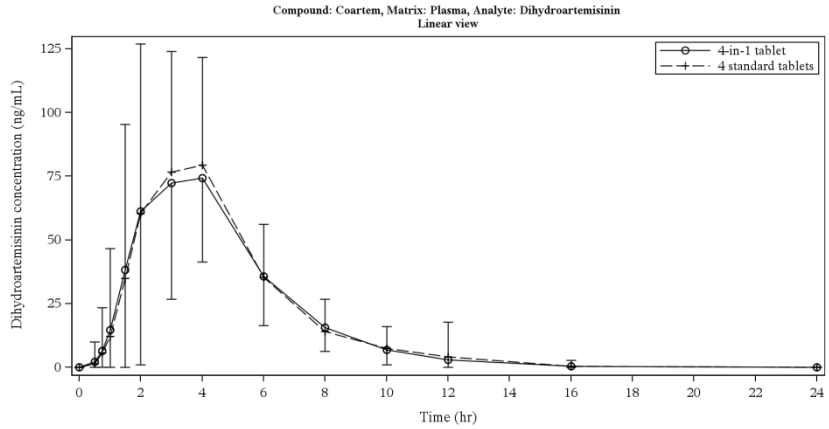
Arm　4 in 1 錠



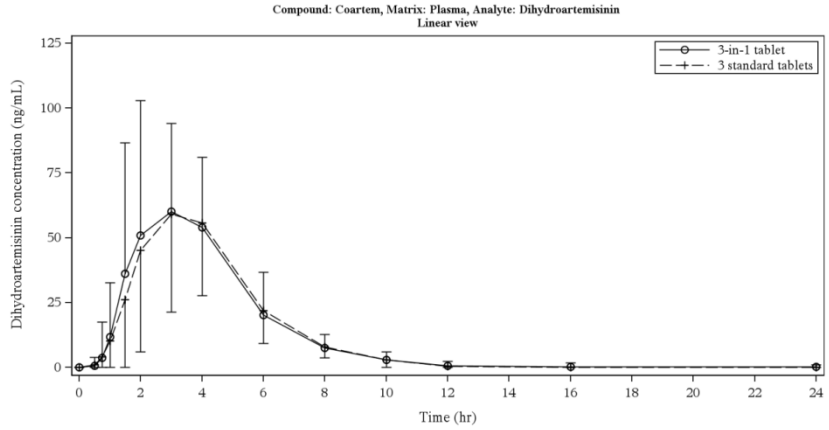
Arm　3 in 1 錠



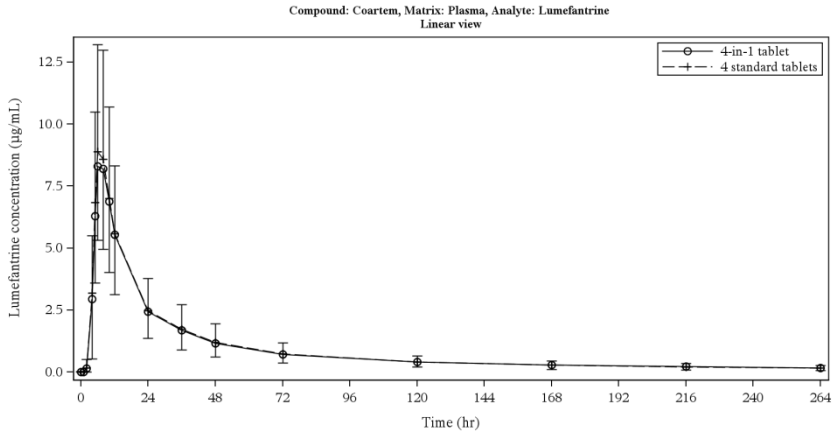
DHA　4 in 1 錠



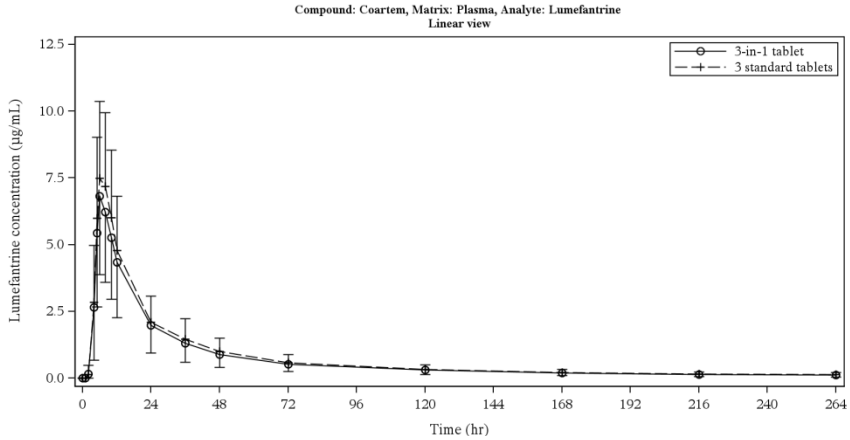
DHA　3 in 1 錠



Lmf　4 in 1 錠



Lmf　3 in 1 錠



Source: A2102 試験-Figure11-1~11-6 平均値 +/ - 標準偏差，○ 4 in 1 錠　あるいは 3 in 1 錠，＋標準製剤

Table 4-6 4 in 1 錠，3 in 1 錠又は標準製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ（A2102 試験）

PK parameter	4-in-1 錠	標準製剤 4 錠	3-in-1 錠	標準製剤 3 錠
Arm				
AUClast (ng·h/mL)	389±207 (53.2) [n=58]	408±198 (48.6) [n=59]	280±171 (61.2) [n=57]	267±127 (47.6) [n=60]
AUCinf (ng·h/mL)	408±209 (51.2) [n=55]	443±202 (45.7) [n=53]	315±173 (55.0) [n=50]	301±123 (40.7) [n=49]
Cmax (ng/mL)	113±69.5 (61.7) [n=58]	113±58.9 (52.2) [n=59]	91.2±54.4 (59.6) [n=57]	82.4±42.0 (51.0) [n=60]
Tmax[1] (h)	3.00 (1.00;8.00) [n=58]	3.00 (0.75;12.0) [n=59]	3.00 (1.00;6.02) [n=57]	3.00 (0.75;6.00) [n=60]
T1/2 (h)	2.30±1.11 (48.0) [n=55]	2.51±2.01 (79.8) [n=53]	1.89±0.724 (38.2) [n=50]	1.83±0.834 (45.6) [n=49]
DHA				
AUClast (ng·h/mL)	376±126 (33.5) [n=58]	386±130 (33.6) [n=59]	262±98.7 (37.7) [n=57]	256±93.2 (36.4) [n=59]
AUCinf (ng·h/mL)	397±122 (30.8) [n=56]	397±130 (32.6) [n=57]	290±95.2 (32.8) [n=47]	284±93.6 (33.0) [n=48]
Cmax (ng/mL)	107±53.7 (50.1) [n=58]	110±50.7 (46.1) [n=59]	83.6±41.0 (49.1) [n=57]	78.5±36.8 (46.8) [n=59]
Tmax[1] (h)	3.00 (1.00;8.00) [n=58]	3.00 (1.50;12.0) [n=59]	3.00 (1.50;10.0) [n=57]	3.00 (1.00;6.00) [n=59]
T1/2 (h)	1.98±1.00 (50.6) [n=56]	1.87±0.789 (42.2) [n=57]	1.57±0.420 (26.8) [n=47]	1.52±0.365 (24.1) [n=48]
Lmf				
AUClast (µg·h/mL)	236±93.0 (39.5) [n=58]	243±122 (50.1) [n=58]	181±83.9 (46.4) [n=56]	200±85.1 (42.5) [n=56]
AUCinf (µg·h/mL)	261±106 (40.6) [n=56]	277±146 (52.7) [n=51]	200±96.7 (48.3) [n=53]	221±96.2 (43.5) [n=54]
Cmax (µg/mL)	8.92±3.18 (35.7) [n=58]	9.49±4.41 (46.5) [n=59]	7.26±2.84 (39.2) [n=57]	8.16±2.86 (35.1) [n=59]
Tmax[1] (h)	6.00 (4.00;10.0) [n=58]	6.00 (5.00;12.0) [n=59]	6.00 (5.00;12.0) [n=57]	6.00 (5.00;10.0) [n=59]
T1/2 (h)	117±37.9 (32.3) [n=58]	120±43.9 (36.6) [n=56]	104±46.5 (44.7) [n=56]	111±61.6 (55.7) [n=56]

Source: A2102 試験- PT-Table 14.2-1.2.1, PT-Table 14.2-1.2.2, PT-Table 14.2-1.3.1, PT-Table 14.2-1.3.2, 平均値 ± 標準偏差（CV）， 1: 中央値（最小値; 最大値）

Table 4-7 4 in 1 錠，3 in 1 錠又は標準製剤の PK パラメータの比較

4-in-1 錠又は標準製剤 4 錠						
成分		幾何平均値		幾何平均値の比		
		4-in-1 錠	標準製剤 4 錠	推定値	90% 信頼区間	
					下限	上限
Arm	AUClast (ng·h/mL)	345	364	0.95	0.89	1.01
	AUCinf (ng·h/mL)	383	402	0.95	0.89	1.02
	Cmax (ng/mL)	96.8	99.7	0.97	0.89	1.06
DHA	AUClast (ng·h/mL)	361	368	0.98	0.93	1.04
	AUCinf (ng·h/mL)	383	384	1.00	0.95	1.05
	Cmax (ng/mL)	97.0	101	0.96	0.88	1.05
Lmf	AUClast (µg·h/mL)	219	218	1.00	0.93	1.08
	AUCinf (µg·h/mL)	242	242	1.00	0.92	1.09
	Cmax (µg/mL)	8.42	8.71	0.97	0.89	1.05
3-in-1 錠又は標準製剤 3 錠						
成分		3-in-1 錠	標準製剤 3 錠	推定値	90% 信頼区間	
					下限	上限
Arm	AUClast (ng·h/mL)	235	231	1.02	0.94	1.10
	AUCinf (ng·h/mL)	288	286	1.00	0.93	1.09
	Cmax (ng/mL)	75.5	71.5	1.06	0.95	1.18
DHA	AUClast (ng·h/mL)	244	244	1.00	0.94	1.07
	AUCinf (ng·h/mL)	287	277	1.03	0.97	1.10
	Cmax (ng/mL)	74.1	72.3	1.02	0.94	1.12
Lmf	AUClast (µg·h/mL)	160	180	0.89	0.83	0.96
	AUCinf (µg·h/mL)	176	197	0.89	0.83	0.96
	Cmax (µg/mL)	6.64	7.61	0.87	0.81	0.94

Source: A2102 試験- PT-Table 14.2-1.1.1 ～14.2-1.1.4

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，各試験のまとめに臨床試験で発現した死亡の叙述を示した。